

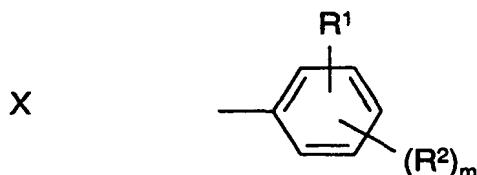
## Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-morpholinonen

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5

10

worin



15

$\text{R}^1$   $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$  oder  $\text{Cl}$ ,

20

$\text{R}^2$   $\text{H}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

$\text{R}^3$   $\text{H}$ ,  $\text{A}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

$\text{R}^4$   $\text{A}$ ,  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

25

$\text{R}^5$   $\text{H}$  oder  $\text{A}'$ ,

$\text{Ar}$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$  oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiertes Phenyl,

30

$\text{Het}$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

35

$\text{A}'$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 5 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
 bedeuten,  
 10 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 a) eine Verbindung der Formel II

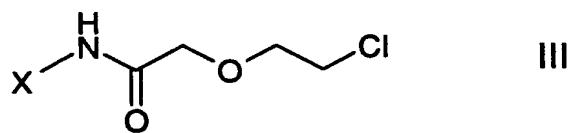


15 worin  
 X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin



25 zu einer Verbindung der Formel III



worin  
 X die oben angegebene Bedeutung hat,

35 umsetzt,

- b) dann eine Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I cyclisiert,  
und
- c) diese gegebenenfalls in ihr Salz überführt,  
5 indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue verbesserte Verfahren zur  
10 Herstellung von Vorstufen zu Faktor Xa-Inhibitoren aufzufinden.

Im Vergleich zu bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik ist das  
erfindungsgemäße Verfahren kürzer und effizienter.

15 Faktor Xa Inhibitoren können zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

30 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

35 Die Inhibierung des Faktors Xa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen *in vitro*- oder *in vivo*-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15 Die Inhibierung des Faktors VIIa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibition von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

20 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25 Die Inhibierung von Faktor IXa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

30

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt. Die im nachfolgenden aufgeführt

35

ten Publikationen beschreiben eine antitumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

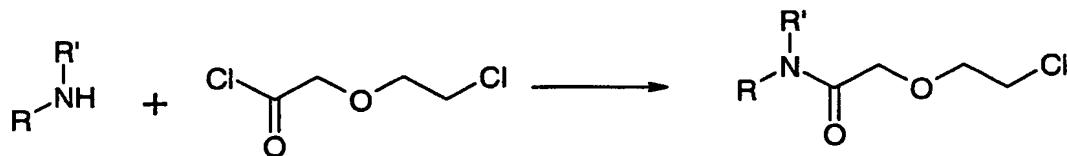
5 B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92.

In WO 02/057236 sind andere Verfahren und Morpholinon-Vorstufen beschrieben.

Zur Herstellung von 2-(2-Chlorethoxy)-acetamiden sind in der Literatur folgende Methoden bekannt:

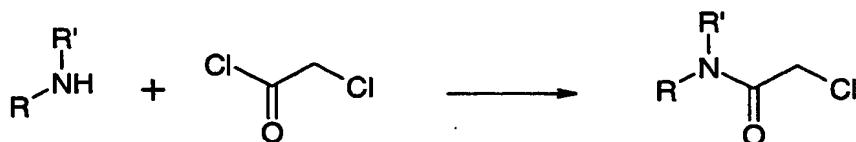
15



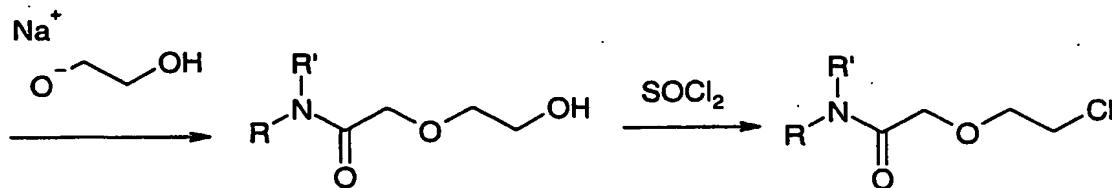
20

Diese Methode ist z. B. beschrieben in US 3 074 939, BE 776767 und DE 1922613.

25



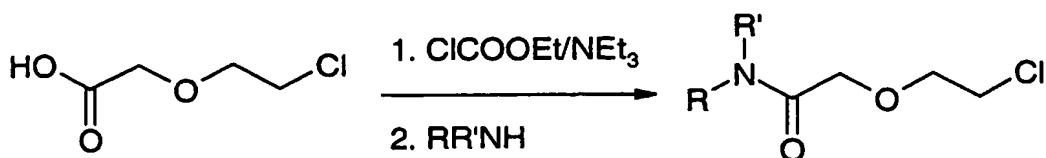
30



Diese Methode ist z. B. beschrieben in G. May, D. Peteri, Arzneim.-

35 Forsch. (Drug Res.) 23, 718 (1973).

- 6 -



5

Diese Methode ist z. B. beschrieben in DE 2150075.

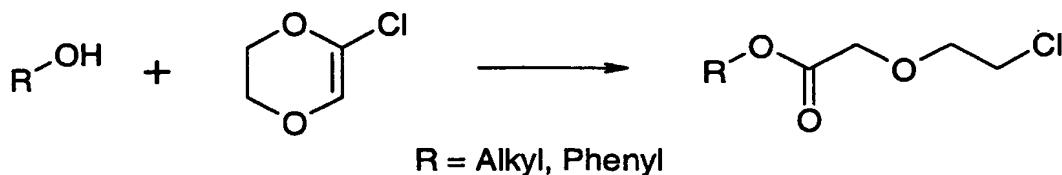
10

Diese Methoden besitzen jedoch Nachteile. So sind viele Reaktionsstufen nötig oder die Ausgangsmaterialien sind teuer.

10

Von M. J. Astle, J. D. Welks, J. Org. Chem. 26, 4325 (1961) ist folgende Reaktion bekannt:

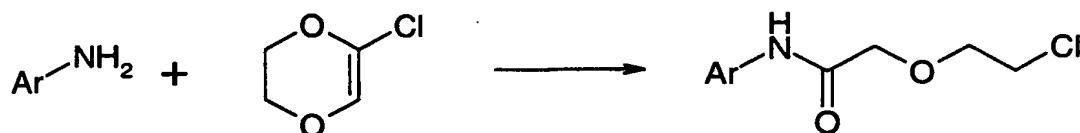
15



20

Wir haben überraschend gefunden, dass auch Arylamine, sofern sie einen  $pK_a$  kleiner oder gleich 3 besitzen, mit 2-Chlordioxen zu 2-(2-Chlorethoxy)-acetamiden reagieren.

25



30

Im Hinblick auf M. J. Astle, J. D. Welks, J. Org. Chem. 26, 4325 (1961) ist dies unerwartet, da Amine wie Ammoniak, Benzylamin, 8-Amino-chinolin oder 4-Methoxyanilin nicht oder sehr schlecht reagieren.

Vergleich von  $pK_a$ -Werten:

35

Benzylamin	9.5
Ammoniak	9.24

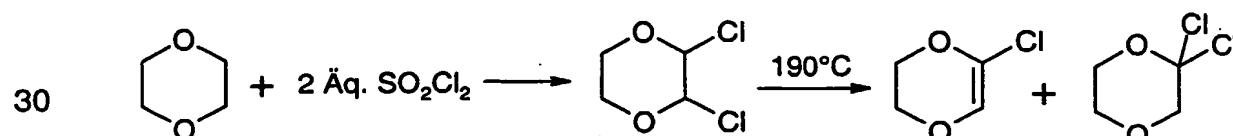
8-Aminochinolin 0.7 (NH<sub>2</sub>-Gruppe) und 4.0 (Chinolinstickstoff). Der basische Chinolinstickstoff verhindert die Reaktion.

4-Methoxyanilin 5.4

5	4-Nitroanilin	1.0
	4-Cyanoanilin	1.7
	3-Nitroanilin	2.5
	2-Methyl-4-nitroanilin	1.04
10	Methyl-4-aminobenzoat	1.5
	4-Aminobenzophenon	2.2
	2-Nitroanilin	-0.23

15 Vorteilhaft ist bei der Umsetzung ein Zusatz einer Säure, z. B. einer Brönsted-Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder einer Lewis-Säure oder aber ein Zusatz von 2,2-Dichlordioxen, einer Verbindung, die, wie aus der Literatur (R. K. Summerbell, H. E. Lunk, J. Am. Chem. Soc. 79, S. 4802, 1957) bekannt ist, leicht in Chlorwasserstoff und 2-Chlordioxen  
20 dissoziiert. Die Reaktion kann in vielen Lösungsmitteln, z. B. Toluol, Acetonitril, Dioxan, aber auch in Substanz, also ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Typische Reaktionstemperaturen sind 0 bis 150 °C, in der Regel um 80 °C, z.B. zwischen 70 und 90 °C.

25 Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der leichten Zugänglichkeit von 2-Chlordioxen bzw. 2,2-Dichlordioxan.

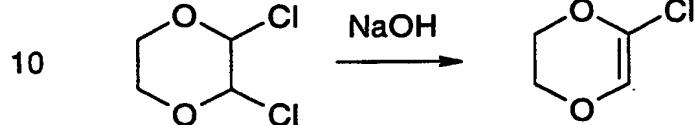


Die Herstellung von 2,3-Dichlordioxan ist z. B. beschrieben in M. Iyoda et al, Heterocycles, 54, S. 833, 2001. Die thermische Eliminierung von  
35 Chlorwasserstoff ist beschrieben in US 2 756 240. Bei dieser Methode

erhält man 2-Chlordioxen, das mit einem gewissen Anteil 2,2-Dichlordioxan (typischerweise 5 bis 50%) verunreinigt ist.

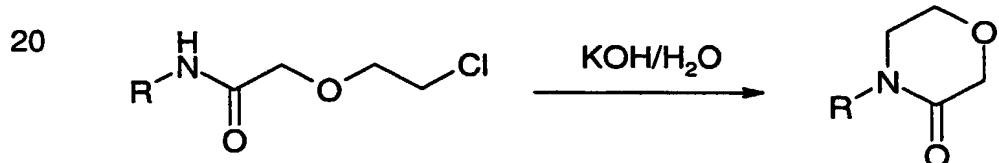
Von N. V. Kuznetsov, I. I. Krasavtsev, Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)

5 44, S. 77, 1987 sind Methoden zur Herstellung von 2-Chlordioxen aus 2,3-Dichlordioxan mit Natriumhydroxid beschrieben.



Die Cyclisierung von Chlorethoxyacetamiden zu Morphinonen wurde bislang nur in zwei Veröffentlichungen beschrieben, in DE 922613 und  
15 L. Fumagalli et al. Pharmazie 30, 78 (1975).

In beiden Fällen handelt es sich um Trijodbenzoësäure- und Trijodphenylalkansäurederivate.



Dieses Verfahren eignet sich jedoch nur für Substrate, die wasserlöslich sind, wie in den obigen Dokumenten, in denen R stets eine freie Carbonsäuregruppe enthält.  
25

Wir haben gefunden, dass sich Chlorethoxyacetamide vorzugsweise mit schwachen Basen wie z.B. Caesiumcarbonat oder Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Acetonitril zu Morphinonen cyclisieren lassen.  
30

Vor- und nachstehend bedeutet A Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-  
35

Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-,

1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-

Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder

2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder

5 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-

Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,

sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

10

A' bedeutet bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugswei-

se Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl,

Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

15

Cycloalkyl hat 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl,

Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cylohexyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

20

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOR<sup>3</sup>, COR<sup>3</sup> oder Cl.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, Hal oder A.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar.

25

R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise A.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-,

m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-

30 Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-

oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-

(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m-

oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy-

carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-

35 (N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl,

o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>5</sup> oder CN substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>5</sup> oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.  
Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl.

Het ist unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert und bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-,

-4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-

Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

5 m bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.

Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise ein Verfahren nach Anspruch

1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

10 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, COR<sup>3</sup> oder Cl,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A bedeuten.

Bevorzugt ist weiterhin ein Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

15 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

20 R<sup>3</sup> H, A, -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het bedeuten.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar Phenyl bedeutet.

25 Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> A bedeutet.

30 Weiter ist bevorzugt ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

R<sup>3</sup> H, A' oder -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

35 Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten.

- 5 Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe  
4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
10 4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(4-Benzoylphenyl)-3-oxo-morpholin.
- 15 Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei das Amin der Formel II einen  $pK_a$ -Wert  $\leq 3$  aufweist.
- 20 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man in einem ersten Schritt a) Verbindungen der Formel II mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin zu einer Verbindung der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, sie kann aber auch ohne Lösungsmittel in Substanz durchgeführt werden.
- 25 Vorteilhaft ist ein Zusatz einer Säure, z. B. einer Brönsted-Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder einer Lewis-Säure oder aber ein Zusatz von 2,2-Dichlordioxen, einer Verbindung, die, wie aus der Literatur (R. K. Summerbell, H. E. Lunk, J. Am. Chem. Soc. 79, S. 4802, 1957) bekannt ist, leicht in Chlorwasserstoff und 2-Chlordioxen dissoziiert.
- 30 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zehn Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°, vorzugsweise zwischen 60° und 110°, ganz besonders bevorzugt zwischen 70° und 90° C.
- 35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykomonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Acetonitril.

In einem zweiten Schritt b) werden Verbindungen der Formel III zu den Verbindungen der Formel I cyclisiert.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats. Ganz besonders bevorzugt sind schwache Basen wie Cäsium- oder Kaliumcarbonat.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zwanzig Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 0° und 90°, vorzugsweise zwischen 10° und 70°, besonders bevorzugt zwischen 20° und 50° C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder

Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylengly-koldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel, besonders bevorzugt ist Acetonitril.

Die Verfahrensschritte a) und b) können auch als Eintopfreaktion durchgeführt werden.

Nachdem sich Amin und 2-Chlordioxen vollständig umgesetzt haben, senkt man die Temperatur der Lösung und gibt einen Überschuss Alkalicarbonat (typischerweise 1,5 bis 4 Äquivalente) zu und röhrt das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz.

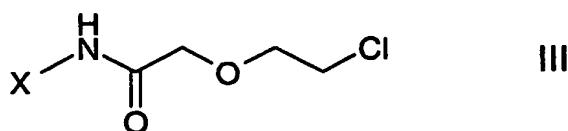
Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-

binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.  
Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

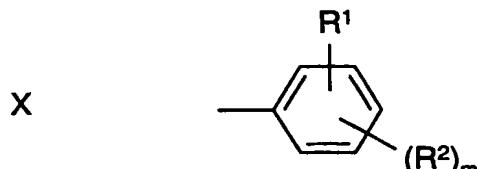
Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III

20



25

worin



30

$R^1$  NO<sub>2</sub> oder CN,

$R^2$  H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>,

35

SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

$R^3$  H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

- R<sup>4</sup> A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,  
R<sup>5</sup> H oder A',  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>,  
N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>,  
5 SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl,  
Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>,  
N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>,  
10 SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten  
ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomén,  
A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-  
15 Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
20 m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
bedeuten,  
sowie ihre Salze.
- 25 Die Zwischenverbindungen sind wichtig zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.  
Die bevorzugten Bedeutungen der Reste entsprechen denen wie oben ausgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.
- 30 Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin  
R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,  
R<sup>2</sup> H, Hal oder A,  
35 bedeuten,  
sowie ihre Salze.

Bevorzugt sind weiterhin Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

10 Weiterhin bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, 16 oder 17, worin

Ar Phenyl bedeutet,

sowie ihre Salze.

15 Bevorzugt sind weiterhin Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 15-18, worin

R<sup>4</sup> A bedeutet,

sowie ihrer Salze.

20 Besonders bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 15-19, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

Besonders bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach Anspruch 20,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

5 R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

10 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

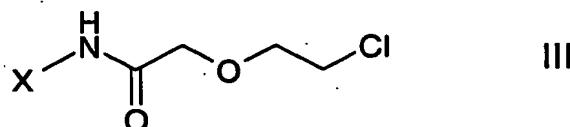
m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

15 sowie ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

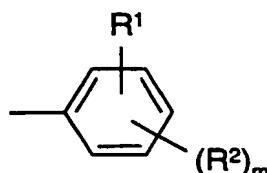
20



worin

25

X



R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

30 R<sup>2</sup> H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

35 R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R<sup>4</sup> A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

5            R<sup>5</sup>      H oder A',

Ar      unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>,  
N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>,  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl,

10        Het     einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>,  
N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>,  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten  
ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

15        A'      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A      unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

20        Hal     F, Cl, Br oder I,

n      0, 1 oder 2,

m      0, 1, 2, 3 oder 4,

25        bedeuten,  
sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

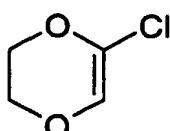
a)      eine Verbindung der Formel II

25                   X-NH<sub>2</sub>                  II

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

30        mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin



35        umsetzt,  
und

gegebenenfalls die Verbindung der Formel III in ihr Salz überführt.

Die Bedingungen des Verfahrens, insbesondere die bevorzugten sind die gleichen wie unter dem Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I angegeben.

Die bevorzugten Bedeutungen der Reste entsprechen denen wie oben ausgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 Bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 22 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

15 R<sup>2</sup> H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

20 R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

25 R<sup>4</sup> A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R<sup>5</sup> H oder A',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

30 A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-

Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-

35 Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-

Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten.

5

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

10 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

bedeuten.

15 Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

20 R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten.

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von

25 Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

Ar Phenyl bedeutet.

30 Bevorzugt ist auch ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>4</sup> A bedeutet.

35 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^1$  NO<sub>2</sub> oder CN,

$R^2$  H, Hal oder A',

$R^3$  H, A' oder  $-[C(R^5)_{2n}-Ar]$ ,

5 Ar Phenyl,

$R^5$  H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

10 n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>;

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup>;

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>

20

### Beispiel 1

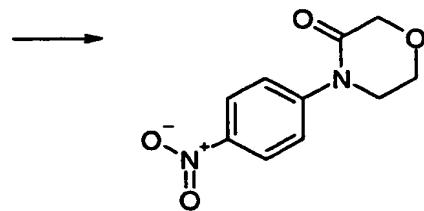
#### 4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Schema:

25



30



35

#### 1.1 ohne Lösungsmittel:

1.00 g (7.24 mmol) 4-Nitroanilin wird mit 1.53 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und die Mischung unter Rühren auf 80°C erhitzt. Es bildet sich innerhalb einer Stunde eine feste braune Masse, die wieder flüssig wird und innerhalb 5 der folgenden 12 Stunden kristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Man erhält 1.80 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid ("A1") als gelbliche Kristalle, F. 101-102°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.82 (m; 4H), 4.23 (s; 2H), 7.91 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H).

### 1.2 *in Acetonitril:*

Eine Lösung von 276 mg (2.00 mmol) 4-Nitroanilin in 2 ml Acetonitril wird mit 310 mg eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und die Lösung unter Rühren 18 15 Stunden auf 80° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: 360 mg "A1" als gelbliche Kristalle.

20  
1.3 . 1 kg "A1" wird bei Raumtemperatur in 5 Liter Acetonitril gelöst, mit 835 g Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man erwärmt auf 50°, arbeitet analog Beispiel 6 auf und erhält 4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin ("A2"), F. 150-152°.

### Beispiel 2

#### 4-(4-Nitro-2-methyl-phenyl)-3-oxo-morpholin

30  
Eine Lösung von 1.10 g (7.24 mmol) 2-Methyl-4-nitroanilin in 20 ml THF wird mit 1.05 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand, eine braune viskose 35 Flüssigkeit, 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Nach Abkühlen wird der

Rückstand aus Toluol/tert. Butylmethylether umkristallisiert: 1.50 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(2-methyl-4-nitrophenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle, F. 113-114°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 2.35 (s; 3H), 3.82 (m; 4H), 4.23 (s; 2H), 8.05 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H) 8.09 (dd,  $J$  = 9 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Nitro-2-methyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 237.

10

### Beispiel 3

#### 4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin

15 1.12 g (8.12 mmol) 2-Nitroanilin wird mit 1.12 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordinoxan (Molverhältnis 89 : 11) versetzt und die Mischung unter Rühren auf 80°C erhitzt. Es bildet sich eine viskose Flüssigkeit, die 3 Stunden gerührt wird. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 2.1 g 2-(2-Chlorethoxy-N-(2-nitrophenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 3.84 (m; 4H), 4.25 (s; 2H), 7.35 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.77 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H).

20 Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

25 Man erhält 4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 223.

### Beispiel 4

#### 4-(4-Cyanphenyl)-3-oxo-morpholin

30 Ein Gemisch von 959 mg (8.12 mmol) 4-Aminobenzonitril und 1.12 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordinoxan (Molverhältnis 89 : 11) wird unter Rühren 18 Stunden auf 80°C erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 1.9 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(4-cyanophenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 3.82 (m;

35

4H), 4.19 (s; 2H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

5 Man erhält 4-(4-Cyanphenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 203.

### Beispiel 5

#### 4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin

10

Ein Gemisch von 1.23 mg (8.12 mmol) Methyl-4-aminobenzoat und 1.12 g eines Gemisches von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 89 : 11) wird unter Rühren 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 2.2 g 4-[2-(2-Chlorethoxy)-acetylamino]-benzoësäuremethylester als gelbliche Kristalle.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 3.82 (m; 7H), 4.20 (s; 2H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 10.15 (s, 1H).

15

20 Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 236.

### Beispiel 6

25

#### Eintopfreaktion zur Herstellung von "A2"

30

Eine Lösung von 6.00 g (24.9 mmol) 4-Nitroanilin in 40 ml Acetonitril wird mit 6.40 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) versetzt und 18 Stunden bei 80° C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 40° C abgekühlt, mit 18.0 g (130 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 14 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Rückstand gut mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert: 8.2 g bräunliche Kristalle ("A2"), F. 150-152°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 3.86 (t, J =

35

5 Hz; 2H), 4.02 (t, J = 5 Hz; 2H), 4.28 (s; 2H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 2H),  
8.28 (d, J = 9 Hz, 2H).

**Beispiel 7**

5 4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin

Ein Gemisch von 1.12 g (8.12 mmol) 3-Nitroanilin und 1.11 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) wird unter Rühren 24 Stunden auf 80° C erhitzt. Man erhält 2.1 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(3-nitrophenyl)-acetamid als braunes Öl. ESI 259.

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

15 Man erhält 4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 223.

**Beispiel 8**

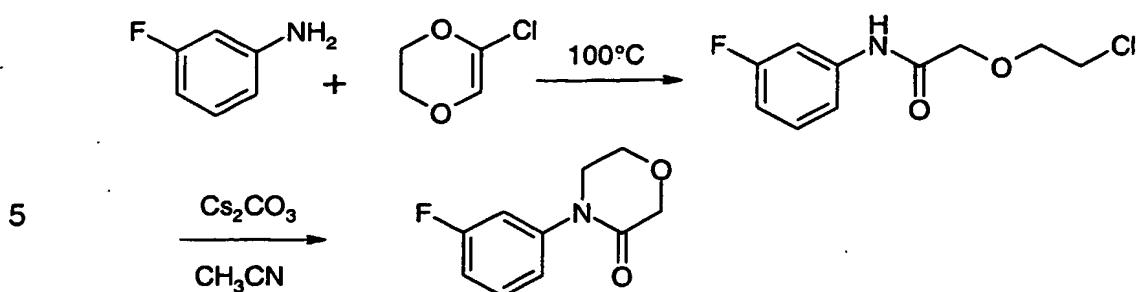
4-(4-Benzoyl-phenyl)-3-oxo-morpholin

20 Ein Gemisch von 1.60 g (8.12 mmol) 4-Aminobenzophenon und 1.11 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) wird unter Rühren 24 Stunden auf 80° C erhitzt. Man erhält 2.6 g N-(4-Benzoylphenyl)-2-(2-chlorethoxy)-acetamid als braunes Öl. ESI 318.

25 Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.  
Man erhält 4-(4-Benzoyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 282.

30 **Beispiel 9**

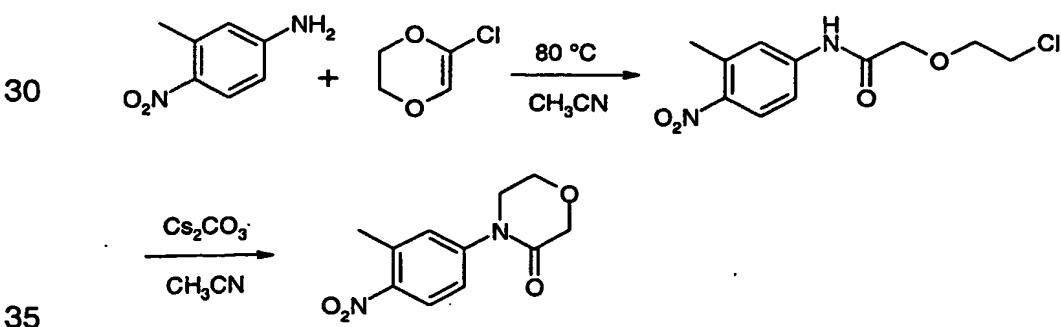
4-(3-Fluor-phenyl)-3-oxo-morpholin



Ein Gemisch von 12.0 g (108 mmol) 3-Fluoranilin und 16 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) wird 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man lässt abkühlen und entfernt überschüssiges 2-Chlordioxen im Vakuum. Man erhält 25 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(3-fluorophenyl)-acetamid als braunes Öl; ESI 232. Dieses Öl wird in 400 ml Acetonitril gelöst und mit 84.7 g (260 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Die entstandene Suspension wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 21.0 g 4-(3-Fluorphenyl)-morpholin-3-on als braunes Öl; ESI 196. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.77 (t, J = 5 Hz; 2H), 3.97 (t, J = 5 Hz; 2H), 4.23 (s; 2H), 7.11 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 8 Hz, J<sub>3</sub> = 2 Hz, J<sub>4</sub> = 0.5 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, J<sub>3</sub> = 0.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, J<sub>3</sub> = 2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 8 Hz, J<sub>3</sub> = 7 Hz, 1H).

25 **Beispiel 10**

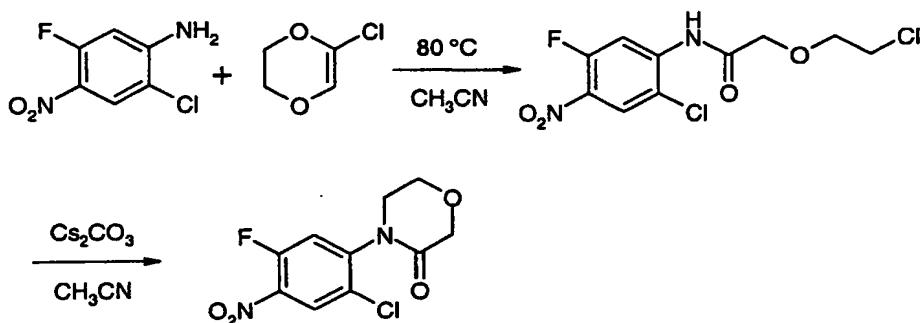
4-(3-Methyl-4-nitro-phenyl)-3-oxo-morpholin



Eine Lösung von 10.0 g (65.7 mmol) 3-methyl-4-nitroanilin in 250 ml  
 Acetonitril wird mit 12.8 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordinoxan)  
 versetzt und 66 Stunden bei 80° C gerührt. Die Reaktionslösung wird  
 auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 42.8 g (131 mmol) Caesiumcarbo-  
 nat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reakti-  
 onsgemisch wird filtriert, der Rückstand gut mit Acetonitril gewaschen  
 und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Acetonitril  
 umkristallisiert. Man erhält 12.8 g (83%) 4-(3-Methyl-4-nitrophenyl)-  
 10 morpholin-3-on als gelblicher Feststoff. ESI 236.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  
 $\delta = 2.54$  (s; 2H),  $\delta = 3.82$  (t,  $J = 5$  Hz; 2H), 4.00 (t,  $J = 5$  Hz; 2H), 4.25  
 $\delta = 2.54$  (s; 2H), 7.57 (m; 2H), 8.04 (d,  $J = 8$  Hz; 1H).

Analog erhält man 4-(2-Chlor-5-fluor-4-nitro-phenyl)-3-oxo-morpholin

20

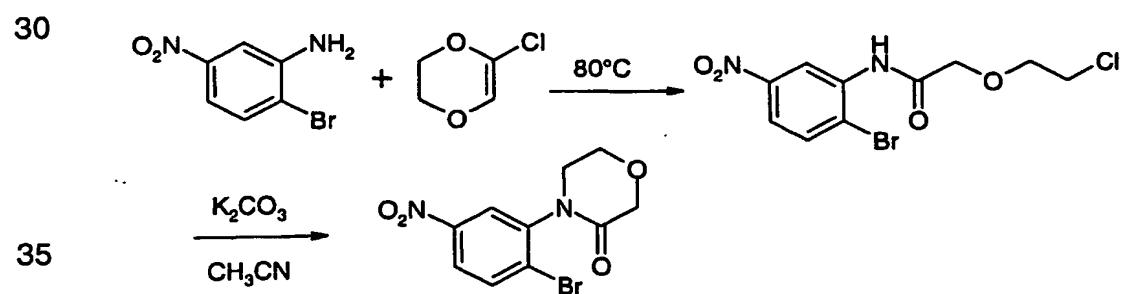


25

### Beispiel 11

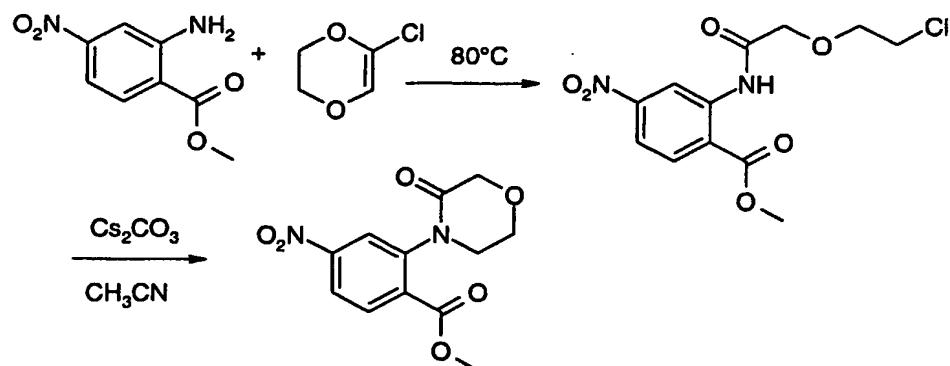
Analog Beispiel 7 erhält man 4-(2-Brom-5-nitro-phenyl)-3-oxo-morpholin

30



Analog Beispiel 7 erhält man 4-(2-Methoxycarbonyl-5-nitro-phenyl)-3-oxo-morpholin

5



10

15

20

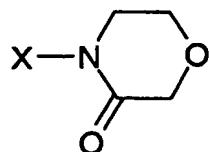
25

30

35

**Patentansprüche****1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I**

5

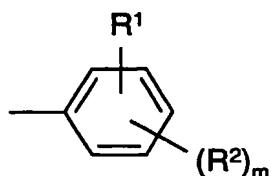


I

10

worin

X



15

R<sup>1</sup>

NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R<sup>2</sup>

H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,

20

-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

R<sup>3</sup>

H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R<sup>4</sup>

A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R<sup>5</sup>

H oder A',

25

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl,

30

Het

einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A

und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aro-

35

matischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-

5 12 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0; 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

15 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

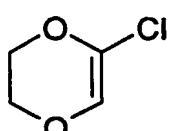
a) eine Verbindung der Formel II



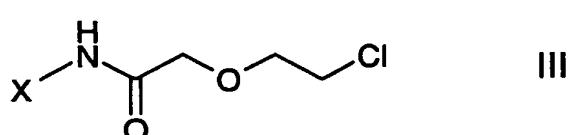
worin

20 X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin



25 zu einer Verbindung der Formel III



30

worin

35 X die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

5 b) dann eine Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I cyclisiert,

und

10 c) diese gegebenenfalls in ihr Salz überführt, indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, COR<sup>3</sup> oder Cl,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

bedeuten,

20 sowie ihrer Salze.

3. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

25 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

R<sup>3</sup> H, A, -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar oder -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het,

30 bedeuten,

sowie ihrer Salze.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

35 Ar Phenyl bedeutet,

sowie ihrer Salze.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

5            R<sup>4</sup>        A bedeutet,

sowie ihrer Salze.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

10          R<sup>1</sup>        NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R<sup>2</sup>        H, Hal oder A',

R<sup>3</sup>        H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

Ar        Phenyl,

15          R<sup>5</sup>        H oder A',

A'        unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal        F, Cl, Br oder I,

n        0, 1 oder 2,

bedeuten,

20          sowie ihrer Salze.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei das Amin der Formel II einen pK<sub>a</sub>-Wert ≤ 3 aufweist.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, wobei die Verfahrensschritte a) und b) als Eintopfreaktion durchgeführt werden.

30

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, wobei der Verfahrensschritt a) bei einer Temperatur zwischen 0 und 150 °C durchgeführt wird.

35

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der Verfahrensschritt a) bei einer Temperatur zwischen 70 und 90 °C durchgeführt wird.

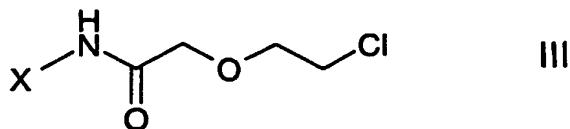
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,  
wobei die Cyclisierung in einem inerten Lösungsmittel oder  
-gemisch, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids,  
5 -carbonats oder -bicarbonats erfolgt.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,  
wobei die Cyclisierung in Gegenwart von Cäsium- oder  
10 Kaliumcarbonat erfolgt.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,  
wobei das Verfahren als Eintopfreaktion in Acetonitril erfolgt.

15 14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, zur Her-  
stellung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe  
20     4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
        4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
        4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
        2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
        4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin,  
        4-(4-Benzoylphenyl)-3-oxo-morpholin,  
25     sowie ihrer Salze.

15. Zwischenverbindungen der Formel III



worin

	X	
5	R <sup>1</sup>	NO <sub>2</sub> oder CN,
	R <sup>2</sup>	H, Hal, A, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>3</sup> , CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> COA, NR <sup>3</sup> CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>3</sup> COOR <sup>3</sup> , NR <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> A, -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Ar, -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Het, -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Cycloalkyl, COR <sup>3</sup> ,
10		SO <sub>2</sub> N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> oder SO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> ,
	R <sup>3</sup>	H, A, -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Ar oder -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Het,
	R <sup>4</sup>	A, -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Ar oder -[C(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Het,
	R <sup>5</sup>	H oder A',
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>5</sup> COA, NR <sup>5</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>5</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> oder S(O) <sub>n</sub> A substituiertes Phenyl,
20	Het	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR <sup>5</sup> , N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, COOR <sup>5</sup> , CON(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , NR <sup>5</sup> COA, NR <sup>5</sup> SO <sub>2</sub> A, COR <sup>5</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>5</sup> ) <sub>2</sub> , S(O) <sub>n</sub> A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
25	A'	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1 oder 2,
	m	0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,  
sowie ihre Salze.

16. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

5            R<sup>1</sup>        NO<sub>2</sub> oder CN,

            R<sup>2</sup>        H, Hal oder A,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

10

17. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

            R<sup>1</sup>        NO<sub>2</sub> oder CN,

            R<sup>2</sup>        H, Hal oder A,

15            R<sup>3</sup>        H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

18. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, 16 oder 17, worin

20            Ar        Phenyl bedeutet,

sowie ihre Salze.

19. Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche

25            15-18, worin

            R<sup>4</sup>        A bedeutet,

sowie ihrer Salze.

- 30            20. Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche

15-19, worin

            R<sup>1</sup>        NO<sub>2</sub> oder CN,

            R<sup>2</sup>        H, Hal oder A',

            R<sup>3</sup>        H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

35            Ar        Phenyl,

            R<sup>5</sup>        H oder A',

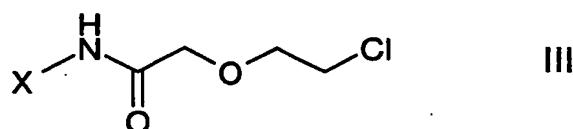
A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 0, 1 oder 2,  
 5 bedeuten,  
 sowie ihre Salze.

21. Zwischenverbindungen nach Anspruch 20, worin

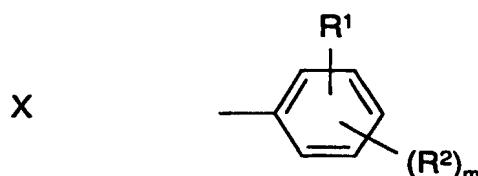
R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>,  
 R<sup>2</sup> H, Hal oder A',  
 R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
 Ar Phenyl,  
 R<sup>5</sup> H oder A',  
 A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 0, 1 oder 2,  
 20 bedeuten,  
 sowie ihre Salze.

22. Verfahren zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

25



30 worin



35 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
 CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

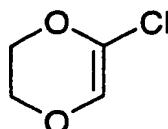
	$R^2$	H, Hal, A, $OR^3$ , $N(R^3)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^3$ , $CON(R^3)_2$ , $NR^3COA$ , $NR^3CON(R^3)_2$ , $NR^3COOR^3$ , $NR^3SO_2A$ , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ , $-[C(R^5)_2]_n-Het$ , $-[C(R^5)_2]_n-Cycloalkyl$ , $COR^3$ , $SO_2N(R^3)_2$ oder $SO_2R^4$ ,
5	$R^3$	H, A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ oder $-[C(R^5)_2]_n-Het$ ,
	$R^4$	A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ oder $-[C(R^5)_2]_n-Het$ ,
	$R^5$	H oder A',
10	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $OR^5$ , $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^5$ , $CON(R^5)_2$ , $NR^5COA$ , $NR^5SO_2A$ , $COR^5$ , $SO_2N(R^5)_2$ oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl,
	Het	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, $OR^5$ , $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^5$ , $CON(R^5)_2$ , $NR^5COA$ , $NR^5SO_2A$ , $COR^5$ , $SO_2N(R^5)_2$ , $S(O)_nA$ und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
15	A'	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
20	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1 oder 2,
	m	0, 1, 2, 3 oder 4,
		bedeuten,
		sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
25	a)	eine Verbindung der Formel II
30		
35		

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin

5



10 umsetzt,

und

gegebenenfalls die Verbindung der Formel III in ihr Salz überführt.

15 23. Verfahren nach Anspruch 22 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

20 R<sup>2</sup> H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,

-[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>,

SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

25 R<sup>4</sup> A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R<sup>5</sup> H oder A',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A  
30 substituiertes Phenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  
Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A

35 und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aro-

matischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

5 A unverzweigtes, verzweigtes oder cylisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten.

15 24. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

20 R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

bedeuten.

25 25. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

30 R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten.

35 26. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

Ar Phenyl bedeutet.

27. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

5 R<sup>4</sup> A bedeutet.

28. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

10 worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

15 Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

20 m 0, 1 oder 2

bedeuten.

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007938

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D265/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 25 July 2002 (2002-07-25) cited in the application the whole document ---	1-28
A	ASTLE, M.J.; WELKS, J.D.: J. ORG. CHEM., vol. 26, 1961, pages 4325-4327, XP002303446 cited in the application page 4325, column 2 ---	1-28 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2004

Date of mailing of the international search report

24/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007938

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TULYAGANOV, S. R. ET AL: "Reaction of some N-(2-hydroxyalkyl)arylamines with monochloroacetic acid derivatives" retrieved from STN Database accession no. 1970:466523 XP002303444 abstract &amp; ZHURNAL ORGANICHESKOI KHMII , 6(6), 1305-8 CODEN: ZORKAE; ISSN: 0514-7492, 1970,</p> <p>-----</p>	1-28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007938

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02057236	A	25-07-2002	DE	10102322 A1		25-07-2002
			BR	0116804 A		17-02-2004
			CA	2434937 A1		25-07-2002
			CZ	20032151 A3		12-11-2003
			WO	02057236 A1		25-07-2002
			EP	1351938 A1		15-10-2003
			SK	10142003 A3		03-02-2004
			US	2004087582 A1		06-05-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007938

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D265/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 25. Juli 2002 (2002-07-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-28
A	ASTLE, M.J.; WELKS, J.D.: J. ORG. CHEM., Bd. 26, 1961, Seiten 4325-4327, XP002303446 in der Anmeldung erwähnt Seite 4325, Spalte 2 ---	1-28 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. November 2004	24/11/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Zellner, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007938

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TULYAGANOV, S. R. ET AL: "Reaction of some N-(2-hydroxyalkyl)arylamines with monochloroacetic acid derivatives" retrieved from STN Database accession no. 1970:466523 XP002303444 Zusammenfassung &amp; ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII , 6(6), 1305-8 CODEN: ZORKAE; ISSN: 0514-7492, 1970,</p> <p>-----</p>	1-28

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007938

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02057236	A 25-07-2002	DE 10102322 A1	25-07-2002
		BR 0116804 A	17-02-2004
		CA 2434937 A1	25-07-2002
		CZ 20032151 A3	12-11-2003
		WO 02057236 A1	25-07-2002
		EP 1351938 A1	15-10-2003
		SK 10142003 A3	03-02-2004
		US 2004087582 A1	06-05-2004